



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



DAİÇG

KLİMİK DERNEĞİ DİYABETİK AYAK
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

UYGULAMALI YARA BAKIM KURSU

28-30 EYLÜL 2017
ESKİŞEHİR



TOPIKAL ANTİMİKROBİKLER: ANTİBİYOTİK VE ANTİSEPTİKLERİN KULLANIMI

Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Afyonkarahisar, 2017.

YARA

- Değişik nedenlerle deri ya da başka bir organdaki doku bütünlüğünün bozulması





AKUT YARALAR

3-6 hafta içinde
tamamen iyileşenler



KRONİK YARALAR

6-8 hafta içinde
iyileşmeyen ya da 4 hafta
içinde hiç iyileşme belirtisi
göstermeyen yaralar

Etiyolojiye göre yaralar

- Diyabetik ayak yaraları
- Cerrahi yaralar
- Bası yaraları
- Dolaşım bozukluğuna bağlı yaralar
- Radyasyon yaraları
- Ezilme ve travmaya sekonder yaralar
- Ateşli silah yaraları
- Isırık yaraları

YARA BAKIMI

- **İnterdisipliner** yaklaşım gerektirir.
 - Plastik cerrah, dermatolog, vasküler cerrah, yara bakım hemşiresi, infeksiyon hastalıkları uzmanı....
- Yara ile beraber hasta da değerlendirilmeli
 - Yaraya sebep olan metabolik hastalık, beslenme, fiziksel aktivite...

Antimikrobikler ne zaman ?

- Yara iyileşmesi süreçleri
 - İnflamatuar faz
 - Anjiogenez, granülasyon ile re-epitelizasyonun olduğu **proliferatif faz**
 - Ekstrasellüler matriksin **yeniden şekillenme (re-modelling) fazı**
- **İnfekte olmayan bir yaranın iyileşme sürecinde antimikrobiklerin yeri yok !**

•Landis SJ. Adv Ther Wound Care 2008;21;531-40.

Ne kadar mo varlığına izin verelim?

- Uygun kanlanan bir yarada, yara dokusunun gramı başına $<10^5$ mikroorganizma varlığı iyileşmeyi olumsuz etkilemez.

•Landis SJ. *Adv Ther Wound Care* 2008;21;531-40.

•Öztürk F, Ermertcan AT. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2011; 30(2):92-99.

Özel durumlarda kabul edilebilir mo sayısı değişebilir.

- Konağın immün durumu
- Yara çeşiti;
 - dekübit ülserleri için 10^6
- Var olan mikroorganizma
 - *P aeruginosa* ve *A grubu beta hemolitik streptokok* varlığında daha az
 - Enterokok, difteroid ve mantarlar için daha fazla.

Daha fazla mo varlığında....

- İyileşme bozulur.
- Mo ürünleri büyüme ve iyileşme faktörlerini parçalar.
- Biyolojik yük, serin proteazların salınımını arttırarak ekstrasellüler matriks yıkımına bile neden olabilir.
- Keratinosit migrasyon ve proliferasyonu ile kollajen sentezi de bozulur.

- Kritik mo yükü aşılmış
- Yarada ödem, eritem, ağrı ve eksüda oluşmuş
- **İnfeksiyon gelişmiş !!!!**
- Antimikrobiyal tedavi verilmeli !

Topikal antimikrobik kullanımına karar verirken...

- **KONTAMİNASYON**

- Yarada nonreplikatif mikroorganizma bulunması

- **KOLONİZASYON**

- **Kritik kolonizasyon !!!**

- Yarada replikatif ancak doku hasarına neden olmayan mikroorganizma varlığı

- **İNFEKSİYON**

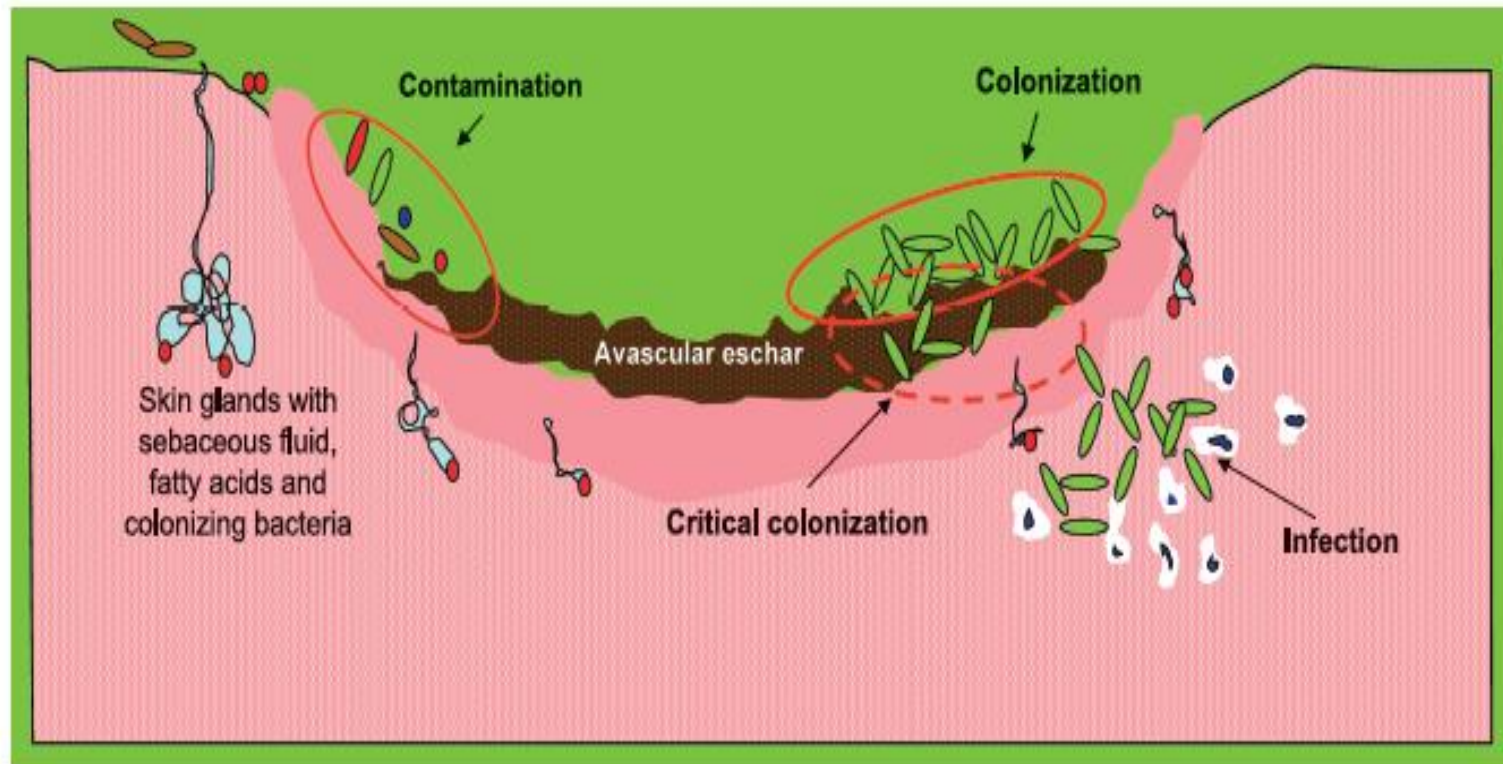
- Yaradaki mikroorganizmaların doku hasarı oluşturması

•Landis SJ. *Adv Ther Wound Care* 2008;21:531-40.

•Edwards R, Harding KG. *Current Opinion in Infectious Disease* 2004; 17:91-96.

Figure 1.

CONCEPT OF WOUND CONTAMINATION, COLONIZATION, CRITICAL COLONIZATION, AND INFECTION

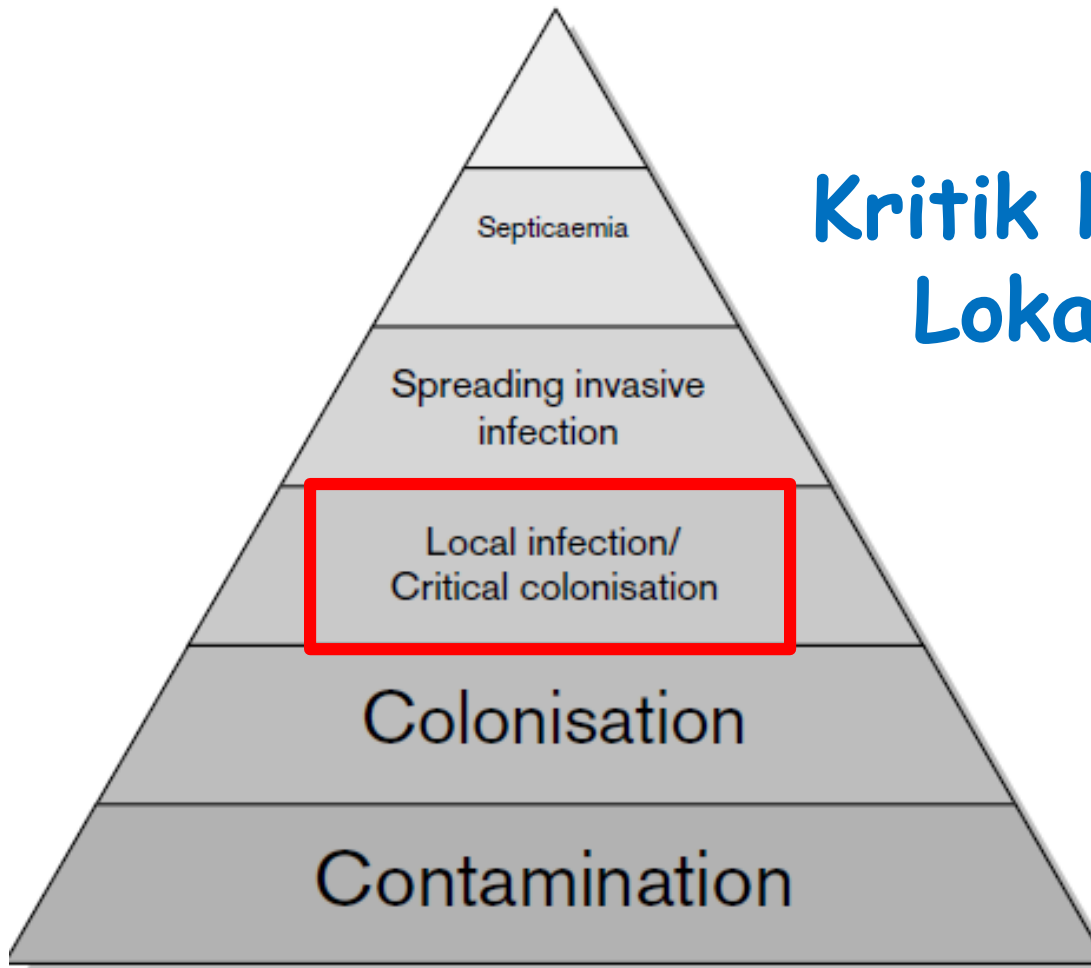


©2008. Stephan J. Landis, MD, FRCP(C).

•Landis SJ. *Adv Ther Wound Care* 2008;21;531-40.

Topikal antibiyotik & antiseptikler

Kritik kolonizasyon & Lokal infeksiyon



- Landis SJ. *Adv Ther Wound Care* 2008;21:531-40.
- Edwards R, Harding KG. *Current Opinion in Infectious Disease* 2004; 17:91-96.

Kritik kolonizasyon & Infeksiyon

Table 1.

CLINICAL BEDSIDE MNEMONIC TO DIFFERENTIATE CRITICAL COLONIZATION AND INFECTION

Mnemonic	Detail
NERDS Critical colonization: Use <i>topical</i> agents	Nonhealing of the wound, Presence of inflammatory Exudate, Friable or Red granulation tissue, Tissue Debris, and Smell
STONEES Progression to infection: Use <i>systemic</i> agents	Increased wound Size, Increased local wound Temperature, Extension of the wound to bone (Os), New wound breakdown, Exudate/Edema/Erythema, Smell or odor

Used with permission. Sibbald RG, Woo K, Ayello EA. Increased bacterial burden and infection: the story of NERDS and STONES. Adv Skin Wound Care 2006;19:447-63.

•Landis SJ. Adv Ther
Wound Care
2008;21:531-40.

Kronik yarada mo sinerjizmi ve biyofilm tabaka...

- Polimikrobiyal kolonizasyonlarda mo'lar birbirinin üremesini arttırabilir.
 - *Bacteroides*, *peptostreptokok*, *P aeruginosa*, *S aureus*
 - *Klebsiella*, *Prevotella*
- *Biyofilm*; yarada kolonize olan bakteriler tarafından oluşturulan koruyucu yapışkan glikokaliks tabaka
- Bakteri popülasyonunda "quorum sensing" etkisi
- Konak savunma sistemlerinden kaçış ve antimikrobiyal direnç

Topikal antimikrobiyal tedavi için antiseptik mi & topikal antibiyotik mi ?



Antiseptikler

- Geniş spektrumludur.
- Canlı dokuda çoğalmasını engellerler.
- Yaradaki mikroorganizma yükünü azaltarak infeksiyon gelişim riskini düşürür; iyileşmeye katkıda bulunur.
- Antimikrobiyal direnç katkıları minimumdur.

• *Leaper D et al. Br J Dermatol 2015;173(2): 351-8.*

İyi bir antiseptik nasıl olmalı ?

- Bakteri, spor, virus ve funguslara etkili olmalı
- Aktivitesi hızlı başlamalı ve uzun süre devam etmeli
- Etkinliği kan, proteinler gibi organik maddelerden etkilenmemeli
- Biyofilmlere etkili olabilmeli
- Su ve organik sıvılarda çözünürlüğü iyi olmalı
- İyi tolere edilmeli, allerji ya da başka yan etkilere yol açmamalı

• *Daeschlein G. Int Wound J 2013;10:9-14.*

ANTİSEPTİKLER

- Setrimid
- Hidrojen peroksit
- Asetik asit
- İodin preparatları, cadexomer iodine
- Gümüş içeren bileşikler
- EDTA
- Biguanidler
 - Polyhexanide
 - Klorhekzidin glukonat
- Fenoller
 - Triklosan
- Octenidine dihydrochloride
- Hipokloröz asit

•Edwards R, Harding KG. *Current Opinion in Infectious Disease* 2004; 17:91-96.

•Lipsky BA, Hoey C. *CID* 2009;49(15):1541-49.

•Armstrong DG et al. *Ostomy Wound Manage* 2015; 61:2-19.

•Finnegan S, Percival SL. *Advances in Wound Care* 2015;4(7): 415-21.

•Setrimid

- Bakterilerin çoğuna ve mantarlara etkili
- *Anti-pseudomonal* etkinliği yok
- Koroziv etkisi var
- Toksisitesi az
- %40'lık solusyon şeklinde
- Klorhekzidin glukonat ile kombine solusyon ve krem formülasyonları var
- Sık tercih edilmiyor

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

- Fenoller

- **Triclosan**

- Daha çok sağlam cilt antisepsisinde tercih edilen jel ya da sabunlarda mevcut
- Kronik yara bakımında önerilmez

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.
•Atiyeh BS,Dibo SA, Hayek SN. Int Wound J 2009; 6:420-30.

• Asetik asit

- %0.25; %0.5, %1'lik solusyonlar
- *GRAM negatif ve pozitif bakterilere bakterisidal etkili*
 - Kronik yarada *P aeruginosa*'yı elemine ettiği gösterilmiş.
- İnvitro sitotoksik ancak in vivo bu etki gösterilmemiş
- Biyofilm etkinliği zayıf
- Enfekte yanık yaralarına ıslak pansuman için tercih edilebilir.

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.
•Madhusudhan VL Int Wound J 2016;13:1129-1136.

- Hidrojen peroksit; oksijenli su
- Birçok *GRAM* pozitif ve negatif mo, virus ve mantarlar üzerine oksidatif etkili
- Solusyon ya da krem formülasyonlarında kullanılıyor
- Bakteriyel yükü azaltmakta etkisi yeterli değil, daha çok kimyasal debridman için tercih edilir

•Lipsky BA, Hoey C. *CID* 2009;49(15):1541-49.
•Armstrong DG et al. *Ostomy Wound Manage* 2015; 61:2-19.

- Bilinen direnç gelişimi yok
- Kullanımı ile ilgili klinik çalışma az
- Yara iyileşmesini bozabilir
- Bazen irritan özellikte olabiliyor
- İn vitro fibroblast toksisitesi gösterilmiş

- İyotlu bileşikler
- Geniş etki spektrumlu
 - GRAM pozitif ve negatif bakteriler, mantarlar ve protozoalar
- Absorbe olma özelliği var, irritandır, ağrıya neden olur.
- Iodoforlar en yaygın kullanılan form
 - Povidone iodine

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.
•Atiyeh BS,Dibo SA, Hayek SN. Int Wound J 2009; 6:420-30.

Povidone-iodine

- İodin ve polivinil/prolidon içerir.
- Bakterinin nükleotid ve yağ asitlerini etkileyerek ölümüne neden olur.
- Krem, merhem, solusyon ve cerrahi el yıkama için "scrub" formülasyonları var
- Yaradaki bakteri yükünü azaltmakta etkili
- İn vitro anti-mitotik etkisi var
- Bazı yanık yaralarında doza bağımlı sitotoksisite gösterebiliyor

• Cadexomer-iodine

- Daha az toksik ve daha çok tercih edilen diğ er bir iyotlu bileşik
- Hidrofilik modifiye nişasta polimerleri ile iodine içeren merhemler, jeller ya da yara ört üleri
- Yavaş, serbest iodine salarak etkili
- Büyüme faktörlerinin salınımını arttırıp epitelizasyonu da destekler.



•Landis SJ. Adv Ther Wound Care 2008;21;531-40.
Atiyeh BS,Dibo SA, Hayek SN. Int Wound J 2009; 6:420-30.

- Daha çok, kabuklu ve eksüdatif, ıslak, infekte yaralarda tercih ediliyor.
- Dekübit ülseri ve venöz ülser infeksiyonlarında yara iyileşmesini hızlandırıyor.
- Hayvan modellerinde yaradaki MRSA yoğunluğunu azalttığı ve sistemik toksisiteye yol açmadan yara iyileşmesine olumlu etki yaptığı gösterilmiş.

• *Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Int Wound J 2009; 6:420-30.*
• *Ohtani T et al. Experimental Dermatology 2007;16:318-23.*
• *Brustolin E et al. Acta Cir Bras 2012;27(12):874-9.*

- Gümüş içeren antiseptikler

- Bakteri hücre duvarına bağlanarak elektron ve besin transportunu bozar.
- Bakteri DNA'sına bağlanarak replikasyon ve protein translasyonunu bozar.
- İnflamasyonu azaltır.
- Kolonizasyon ve lokal infeksiyon tedavisinde topikal olarak kullanılıyor
- Kolonize yara bakımında en çok tercih edilen antiseptiklerden.

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

•Tomaselli N. J Wound Ostomy continence Nurs 2006;33(4):367-78.

- Birçok mo üzerine etkili
 - MRSA
 - VRE
 - ESBL üreten GRAM negatifler
- Direnç nadir ancak bildirilmiş
- Yan etkisi toksik ve irritan olması
 - Bazı çalışmalarda keratinosit ve fibroblastlara toksik olabileceği bildirilmiş.
- Biyofilmlere etkili

•Edwards R, Harding KG. *Current Opinion in Infectious Disease* 2004; 17:91-96.

•Lipsky BA, Hoey C. *CID* 2009;49(15):1541-49.

- Solusyon, krem ya da merhem gümüş nitrat formülasyonları var
 - Gümüş sülfadiyazin yanık yaralarında
- Ancak günümüzde direkt, tek başına kullanımı daha az
- Birçok yara örtüsünde farklı formülasyonlarda kullanılıyor
 - Metalik
 - Nanokristaller halinde
 - İyonik gümüş molekülü

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541 -49.

Gümüş bazlı yeni antiseptik; Theraworx

American Journal of Infection Control 43 (2015) 380-2



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org



Brief report

Efficacy of a novel skin antiseptic against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

Timothy L. Wiemken PhD, MPH, CIC *, Robert R. Kelley PhD,
Ruth M. Carrico PhD, RN, FSHEA, CIC, Laura E. Binford BA, Brian E. Guinn BSN,
William A. Mattingly PhD, Paula Peyrani MD, Julio A. Ramirez MD, FACP

University of Louisville School of Medicine, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Clinical and Translational Research Support Unit,
Healthcare Epidemiology Program, Louisville, KY



Key Words:
Daily bathing
Skin antiseptics
Colloidal silver
Carbapenemase

Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) are increasing on a global scale. Because of the need for CRE transmission prevention and control, we sought to evaluate the efficacy of a silver-based skin antiseptic against these organisms. Using a human skin analog, a third party laboratory conducted efficacy testing. The results suggest that this product provides antimicrobial activity against CRE on human skin. Because of the unique properties, this antiseptic may be useful for daily bathing of hospitalized patients to assist in the control of CRE.

Copyright © 2015 by the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc.
Published by Elsevier Inc. All rights reserved.



•Karbapenem dirençli *Klebsiella* ve *E coli* kolonizasyonu üzerine etkili olduğu gösterilmiş.

• Chitosan ve AgNp

- Biyofilm tabaka oluşumunu ve dirençli mikroorganizma kolonizasyonunu engeller.
- Lineer bir polisakkarit olan chitosan AgNp'nin toksik etkisini azaltarak doku uyumluluğunu artırır, gümüşün toksik etkisini azaltır.
- Jel formülasyonunun gümüş sülfadiyazininle karşılaştırıldığı bir çalışmada biyofilm oluşumunu engellediği ve bakteri ölümüne yol açtığı gösterilmiş.



- Leaper D et al. Br J Dermatol 2015;173(2): 351-8.
- Perez-Diaz M et al. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2016;60:317-23.

Advanced Wound Care Therapies for Nonhealing Diabetic, Venous, and Arterial Ulcers

A Systematic Review

Nancy Greer, PhD; Neal A. Foman, MD, MS; Roderick MacDonald, MS; James Dorrian, MD; Patrick Fitzgerald, MPH; Indulis Rutks, BS; and Timothy J. Wilt, MD, MPH

Background: Nonhealing ulcers affect patient quality of life and impose a substantial financial burden on the health care system.

Purpose: To systematically evaluate benefits and harms of advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous, and arterial ulcers.

Data Sources: MEDLINE (1995 to June 2013), the Cochrane Library, and reference lists.

Study Selection: English-language randomized trials reporting ulcer healing or time to complete healing in adults with nonhealing ulcers treated with advanced therapies.

Data Extraction: Study characteristics, outcomes, adverse events, study quality, and strength of evidence were extracted by trained researchers and confirmed by the principal investigator.

Data Synthesis: For diabetic ulcers, 35 trials (9 therapies) met eligibility criteria. There was moderate-strength evidence for improved healing with a biological skin equivalent (relative risk [RR], 1.58 [95% CI, 1.20 to 2.08]) and negative pressure wound therapy (RR, 1.49 [CI, 1.11 to 2.01]) compared with standard care and low-strength evidence for platelet-derived growth factors and silver cream compared with standard care. For venous ulcers, 20

trials (9 therapies) met eligibility criteria. There was moderate-strength evidence for improved healing with keratinocyte therapy (RR, 1.57 [CI, 1.16 to 2.11]) compared with standard care and low-strength evidence for biological dressing and a biological skin equivalent compared with standard care. One small trial of arterial ulcers reported improved healing with a biological skin equivalent compared with standard care. Overall, strength of evidence was low for ulcer healing and low or insufficient for time to complete healing.

Limitations: Only studies of products approved by the U.S. Food and Drug Administration were reviewed. Studies were predominantly of fair or poor quality. Few trials compared 2 advanced therapies.

Conclusion: Compared with standard care, some advanced wound care therapies may improve the proportion of ulcers healed and reduce time to healing, although evidence is limited.

Primary Funding Source: Department of Veterans Affairs, Veterans Health Administration, Office of Research and Development, Quality Enhancement Research Initiative.

Ann Intern Med. 2013;159:532-542.

For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

- Gümüş içeren krem ve gümüşlü yara bakım örtüleri
- İyileşme süresi üzerine önemli bir etkisi yok !

- Biguanidler
- Klorheksidin glukonat
- Yara temizliği için %0.5 dilusyonda kullanılır.
- Antimikrobiyal aktivitesi güçlü, toksisitesi az, ciltten emilimi zayıf
 - *GRAM* pozitif bakterilere etkinliği iyi
- Bakteri membran bütünlüğü üzerine etkili
- Cilt ve mukoz membranlara affinitesi yüksek
- ~6 saat süren persistan aktivitesi var

•Lipsky BA, Hoey C. *CID* 2009;49(15):1541-49.
•Atiyeh BS,Dibo SA, Hayek SN. *Int Wound J* 2009; 6:420-30.

- Biyofilmlere etkisi zayıf
- Yara irrigasyonunda kullanımı FDA onaylı
- Anafilaksiye kadar giden aşırı duyarlılık yapabilir.
 - Ürtiker, bronkospazm
 - Öksürük, dispne
- Göz, kulak ve yüze temas etmemeli
- Bildirilen direnç var !

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.
•Hughes C, Ferguson J. Pathology ,2017.

- **Polyhexanide /PHMB**
- Oldukça etkin ve sitotoksik değil
- Hidrojel preparatları kronik yaradaki MRSA kolonizasyonunu elemine etmekte oldukça başarılı
- Yanık yaralarında povidone-iodine ve gümüş nitrattan daha etkin bulunmuş
- Re-epitelizasyona etkili değil; osteoblast ve endotel hücrelerinde hasar yapabilir
- Solusyon, jel ya da yara örtüsü formları var

• *Atiyeh BS, Dibo SA, Hayek SN. Int Wound J 2009; 6:420-30.*

•Octenidine dihydrochloride

- Cilt, mükoz membran ve yara antiseptisinde 20 yıldır kullanılıyor
- *GRAM pozitif* (MRSA dahil) ve *negatif* bakteriler, bazı zarflı viruslar ve mantarlar üzerine etkili
 - Katyonik molekül; bakteri hücre duvar ve membran hasarına neden oluyor
- Cilt uyumu iyi, 24 saat etkin kalıyor
- Solusyon ya da jel formülasyonları var

•Moritz S et al. Int J Pharm 2014;471:45-55.

•Hipokloröz asit

- Dakin solusyonu; **NaOCl** 100 yıldır kullanılıyor
- Son 15 yıldır yerini **HOCl** aldı
- Doğal immünitelerde, inflamasyon alanında fagositoz yapan hücreler, mo öldürmek için "HOCl" üretir.
- Bu fizyolojik molekül in vitro koşullarda üretilerek antiseptik amaçlı kullanılmaktadır.

•*Armstrong DG et al. Ostomy Wound Manage 2015; 61:2-19.*

- Bakteri, virus ve mantarlar üzerine etkili
- *Mycobacterium tuberculosis* üzerine etkili
- Biyofilm parçalayıcı etkisi var
- Biyofilm altındaki mo'lara etkili
- Düşük konsantrasyonlarda yaraya fibroblast ve keratinosit migrasyonu sağlar
- DA yarası, yanık yaraları ve venöz ülserlerde etkili bulunmuş

•Sakarya S et al Wounds 2014;26:342-350.
•Armstrong DG et al. Ostomy Wound Manage 2015; 61:2-19.
•Cheryl M et al.J Am Col Clin Wound Specialist 2016;6:32-37.

- “EDTA”

- Etkinliği yaklaşık yarım yüzyıl önce gösterilmiş doğal antibakteriyel etkili molekül.
- GRAM pozitif ve negatif bakteriler ve mantarlara etkili
- Topikal ticari jel preparat; **RescuDerm**
- Kollagen matriks ve EDTA içeren yara bakım örtüsü; **BioStep**



• *Finnegan S, Percival SL. Advances in Wound Care 2015;4: 415-21.*

- Yara yüzeyinde biyofilm tabakanın oluşumunu engelliyor.
 - Biyofilm tabakanın devamlılığı için gerekli olan Ca ve Mg iyonlarını bağlıyor
 - Mo virulans ve patojenitesi için gerekli Fe bağlıyor
- Gümüşle kombine preparatları biyofilmlere daha etkili
- Mikroorganizmaları öldürerek antibiyotiklerle potansiyel sinerjistik etki olasılığı taşıyor.

Table 1. *Combination of ethylenediaminetetraacetic acid with various antimicrobial agents*

<i>Antimicrobial Agent (in Combination with EDTA)</i>	<i>Planktonic Bacteria</i>	<i>Biofilm Bacteria</i>	<i>Reference</i>
Eugenol	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		27
Toluidine		<i>Staphylococcus epidermis</i>	28
Imipenem	<i>Escherichia coli</i>		29
Polymyxin B sulfate	<i>P. aeruginosa</i>		22
Benzylalkonium chloride			
Chlorohexidine diacetate			
Penicillin	<i>E. coli</i>		45
Oxytetracycline			
Chloramphenicol			
Benzalkonium chloride		<i>P. aeruginosa</i>	46
Cetylpyridinium			
Chloroxylenol			
Tricolsan			
Chlorohexidine			

EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid.

•Finnegan S, Percival
SL. *Advances in
Wound Care* 2015;4:
415-21.

Medikal bal; MANUKA

- Yüksek şeker içeriği nedeni ile osmotik etki
- Enzimatik reaksiyon ile hidrojen peroksit ve antibakteriyel ürünlerin salınımı
- *MRSA* ve *VRE*'yi içeren 50'den fazla bakteri türüne etkili
- Bildirilen direnç yok
- Yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi var
- Yan etkisi çok nadir

• *Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.*

Topikal antimikrobiyal tedavide antibiyotikler

- Kronik yaralarda profilaktik kullanımın yararı yok
- Kritik kolonize yaralarda/ lokalize yüzeysel yara infeksiyonunda kullanılmalı
- Dezavantajlar
 - Kontakt dermatit
 - Antimikrobiyal direnç

ANTİBİYOTİKLER

- Mupirosin
- Füsidik asit
- Neomisin sülfat
- Gentamisin
- Basitrasin
- Polimiksin B
- Retapamulin
- Metronidazol
- Antimikrobiyal peptitler

- Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.
- O'Donnel JA, Gelone SP, Safdar A. In Mandell 2015;pp:452.
- Williamson DA, et all. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860

• Mupirosin (pseudomonik asit)

- Daha çok *stafilokokkal* cilt infeksiyonları ve nazal kolonizasyon tedavisinde kullanılıyor
- %2 krem ve %2.15 nazal uygulama için merhem formları var
- *GRAM* pozitif ve negatif bakterilere etkili
- Bakteri RNA ve protein sentezini inhibe ediyor

• Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.
• Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

- Mupirosin (pseudomonik asit)

- Özellikle *stafilokoklarda* direnç gelişme olasılığı yüksek
- Klorheksidin ve biguanidlerle birlikte kullanımı son yıllarda daha sık
- Minimal allerjik yan etki olasılığı var, nadiren lokal yanma hissi ve irritasyon yapıyor

• *Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.*
• *Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.*

- Fusidik Asit

- *Fusidium coccineum* mantarından elde ediliyor
- Merhem, krem, losyon ve jel formları var
- Özellikle *stafilokoklara* etkili
 - Protein sentezini inhibe eder.
- Cilt penetrasyonu iyi, kabuk içine de penetre olabiliyor

• *Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.*
• *Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.*

- Fusidik Asit
- Yüzeyel cilt infeksiyonları ve nazal stafilokok kolonizasyonu için kullanılır
- Direnç gelişme olasılığı var
- Kronik yara bakımında kullanımı önerilmez

• *Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.*
• *Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.*

• Neomisin

- *Streptomyces fradiae*'dan elde edilen ilk aminoglikozid
- Sistemik kullanımı toksik
- Tek başına ya da polimiksin B, basitrasin, mupirosin ile kombine kullanılır
- Antifungal ve steroidlerle de kombine preparatları var
- Jel, solusyon, pudra, kulak ve göz damlası formları var
- *Stafilokok*, *streptokok* ve *GRAM negatif* mo'lara etkili;
pseudomonas genellikle dirençli

• Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.

• Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

- Neomisin

- Yara irrigasyon solusyonlarında pudra formunun kullanımı sistemik toksisiteye yol açabilir
- %1-%6 sıklıkta hipersensitivite yapabilir
- Diğer topikal ajanlara göre etkisi düşük
- Direnç gelişim riski var
- Tek başına kullanımı az

• *Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.*
• *Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.*

Neomisin ve mupirosin

- Yarada kritik kolonizasyon ya da lokal infeksiyon varlığında tek başına mupirosin direnç gelişimi açısından riskli.
- Neomisin/mupirosin birlikte içeren merhemlerin, nazal kolonizasyon ve yara dekontaminasyonunda *MRSA*, *MSSA* ve mupirosin dirençli *stafilokok* suşlarında etkili olduğu hayvan modellerinde gösterilmiş.

Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov 23;60(2):862-72. doi: 10.1128/AAC.02083-15.

Neomycin Sulfate Improves the Antimicrobial Activity of Mupirocin-Based Antibacterial Ointments.

Blanchard C¹, Brooks L¹, Beckley A¹, Colquhoun J¹, Dewhurst S¹, Dunman PM².

- **Gentamisin**

- Aminoglikozid antibiyotik
- %0.1'lik krem ve merhem formları var
- *Stafilokok, streptokok, P aeruginosa* ve *GRAM negatif bakterilere* etkili
- Primer cilt infeksiyonlarının tedavisinde ve sekonder bakteriyel infeksiyonların engellemesinde öneriliyor
- Direnç gelişimi olabilir

Topical Delivery of Ultrahigh Concentrations of Gentamicin Is Highly Effective in Reducing Bacterial Levels in Infected Porcine Full-Thickness Wounds

Johan P. E. Junker, Ph.D.
Cameron C. Y. Lee, B.S.
Soleil Samaan, B.S.
Florian Hackl, M.D.
Elizabeth Kiwanuka, M.D.
Raquel A. Minasian, B.S.
David M. Tsai, B.A.
Lauren E. Tracy, B.A.
Andrew B. Onderdonk, Ph.D.
Elof Eriksson, M.D., Ph.D.
E. J. Caterson, M.D., Ph.D.

Boston, Mass.

Background: Injury to the skin can predispose individuals to invasive infection. The standard of care for infected wounds is treatment with intravenous antibiotics. However, antibiotics delivered intravenously may have poor tissue penetration and be dose limited by systemic side effects. Topical delivery of antibiotics reduces systemic complications and delivers increased drug concentrations directly to the wound.

Methods: Porcine full-thickness wounds infected with *Staphylococcus aureus* were treated with ultrahigh concentrations (over 1000 times the minimum inhibitory concentration) of gentamicin using an incubator-like wound healing platform. The aim of the present study was to evaluate clearance of infection and reduction in inflammation following treatment. Gentamicin cytotoxicity was evaluated by in vitro assays.

Results: Application of 2000 µg/ml gentamicin decreased bacterial counts in wound tissue from 7.2 ± 0.3 log colony-forming units/g to 2.6 ± 0.6 log colony-forming units/g in 6 hours, with no reduction observed in saline controls ($p < 0.005$). Bacterial counts in wound fluid decreased from 5.7 ± 0.9 log colony-forming units/ml to 0.0 ± 0 log colony-forming units/ml in 1 hour, with no reduction observed in saline controls ($p < 0.005$). Levels of interleukin-1 β were significantly reduced in gentamicin-treated wounds compared with saline controls ($p < 0.005$). In vitro, keratinocyte migration and proliferation were reduced at gentamicin concentrations between 100 and 1000 µg/ml.

Conclusions: Topical delivery of ultrahigh concentrations of gentamicin rapidly decontaminates acutely infected wounds and maintains safe systemic levels. Treatment of infected wounds using the proposed methodology protects the wound and establishes a favorable baseline for subsequent treatment. (*Plast. Reconstr. Surg.* 135: 151, 2015.)

•Yaradaki mo yükü hızla azalmış

•Keratinosit migrasyon ve proliferasyonu artmış

•Dokuda MIC değerinin 10 katı konsantrasyon sağlanmasına karşın sistemik emilen miktar toksisite sınırının çok altında bulunmuş.

• Hayvan modelinde oluşturulan akut *S aureus* yara infeksiyonunda, **yüksek konsantrasyonda, topikal gentamisin** kullanımı, yara infeksiyonunda hızlı iyileşme sağlamış.

- Basitrasin

- *Bacillus subtilis*'den elde edilen siklik polipeptit antibiyotik
- Hücre duvar sentezini inhibe diyor
- Etkinliği ortamdaki organik maddelerden etkilenmiyor
- *S aureus* ve *S pyogenes*'e etkili; GRAM negatif bakterilere etkisiz

- Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.
- Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

• Basitrasin

- Merhem ya da pudra formunda, daha çok polimiksin ve neomisinle kombine kullanılıyor
- Direnç gelişimi nadir, çapraz direnç yapmıyor
- Absorpsiyonu minimal
 - Allerjiye neden olabilir
 - Kontakt dermatit, anafilaksi
- Minor cilt lezyonlarında, kritik kolonizasyonda infeksiyonun engellenmesi için kullanılabilir

•Williamson DA, et al. *Clin Microbiol Rev* 2017;30:827-860.
•Lipsky BA, Hoey C. *CID* 2009;49(15):1541-49.

- Polimiksin B

- *Bacillus polymyxa*'dan elde edilen antibiyotik
- Krem formu var
- *GRAM* negatif bakterilere etkili, *GRAM* pozitif etkinliği sınırlı
- Kombine preparatlarda direnç olasılığı düşük
- Minor cilt lezyonlarında infeksiyonun engellenmesi için kullanılıyor
- Allerjik, nörotoksik/nefrotoksik yan etkiler bildirilmiş

•Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.
•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

- Retapamulin

- *Clitophilus scyphoides*'dan elde edilen antibiyotik
- %1 merhem formu var
- *Stafilokok*, *streptokok* ve bazı anaerob bakterilere etkili
 - Mupirosin dirençli bazı stafilokok suşlarına da etkili
- Nadiren linezolid ve daptomisinle çapraz direnç var

•Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.
•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

- Retapamulin

- Mukozal yüzeylere direkt irritatif olduğu için uygulanamıyor
- Yüzeyel cilt infeksiyonlarında kullanılıyor
- Kronik yara bakımında kullanımı ile ilgili veri yok

•Williamson DA, et al. Clin Microbiol Rev 2017;30:827-860.
•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

Antimikrobiyal peptitler

- PEXİGANAN
- %1 krem formülasyonu
- PNL ve epitel hücre granülleri içinde yer alan küçük katyonik peptit molekülleri
- Hızlı ve geniş antimikrobiyal etkili
- Diğer antimikrobiklerle sinerjistik etkili
- Nadiren kazanılmış direnç bildirilmiş
- DA yaralarında yara iyileşmesini hızlandırıyor

•Lipsky BA, Hoey C. CID 2009;49(15):1541-49.

Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers (Review)

O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R

O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R.

Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No.: CD003557.

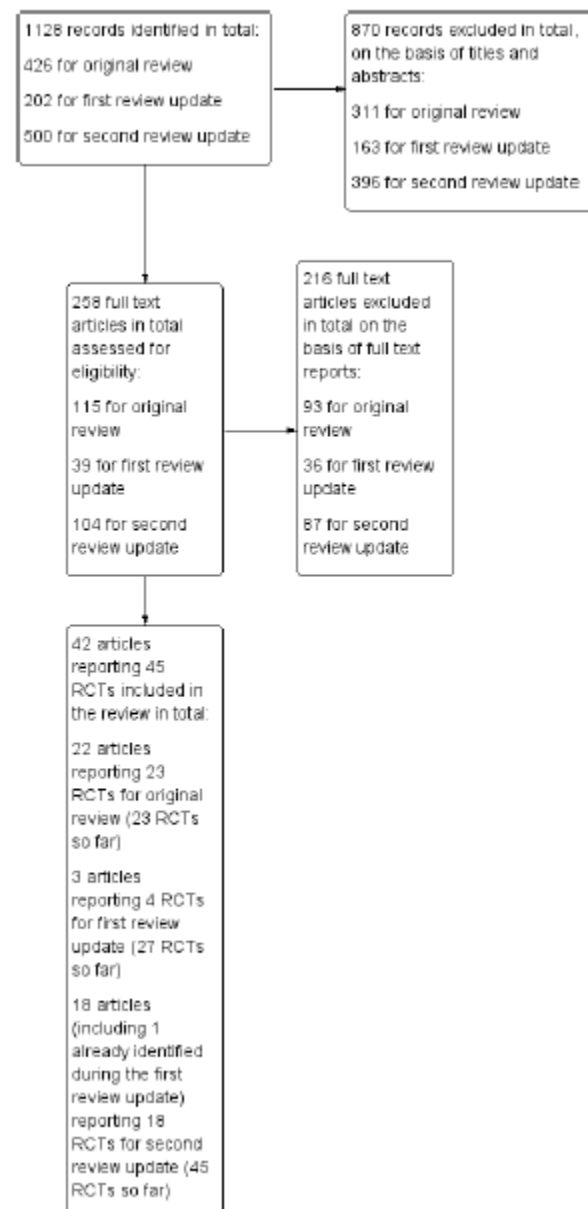
DOI: 10.1002/14651858.CD003557.pub5.

www.cochranelibrary.com

Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers (Review)

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Figure 1. Study flow diagram.



Cadexomer iodine kullanımı değerlendiren 11 çalışma; 962 hasta

- Standart yara bakımı
 - Hidrokolloid yara örtüleri
 - Parafinli gazlı bez ile pansuman
 - Dekstranomer
 - Gümüş emdirilmiş yara örtüleri
-
- Yara iyileşmesine etkisi sadece standart bakımdan üstün
 - Bakteri çoğalmasına etkisi gümüş emdirilmiş yara örtüleri ile benzer.

Gümüş bazlı topikal preparat kullanımı değerlendiren 12 çalışma; 1514 hasta

- Standart yara bakımı
 - Plasebo
 - Büyüme faktörleri
 - Antimikrobiyal içermeyen yara örtüleri
-
- Yara iyileşmesine etkisi farklı değil
 - Enfeksiyon açısından karşılaştırma ???

Topikal antibiyotik kullanımı değerlendiren 3 çalışma

- Kloramfenikol &
 - Framycetin &
 - Mupirosin &
 - Enzimatikli solusyonlar, bal ve standart yara bakımı
-
- Yara iyileşmesine etkisi farklı değil



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers (Review)

Norman G, Dumville JC, Moore ZEH, Tanner J, Christie J, Goto S

Norman G, Dumville JC, Moore ZEH, Tanner J, Christie J, Goto S.

Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD011586.

DOI: 10.1002/14651858.CD011586.pub2.

www.cochranelibrary.com

- 76 yayın, 12 si değerlendirilmiş
 - Topikal antimikrobiyal tedavi ya da antiseptikli yara bakımı verilen/verilmeyen hasta grubu
 - İki topikal antimikrobiyal /antiseptiğin karşılaştırıldığı hasta grubu

- **SONUÇ**

- Topikal antimikrobiyal tedavinin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi net değil.
- Daha kapsamlı ve düzgün planlanmış çalışmalar gerekli.

• *Norman G et al Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 4;4:CD011586. doi: 10.1002/14651858.CD011586.*



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes (Review)

Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J

Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J.

Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes.

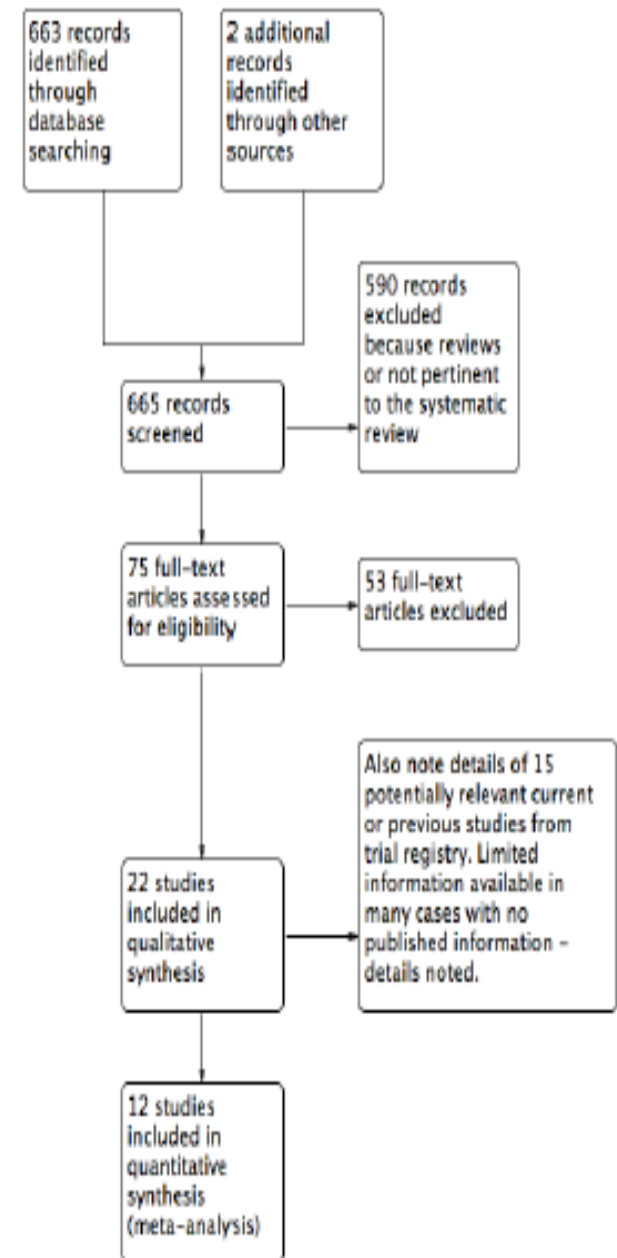
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD011038.

DOI: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.

www.cochranelibrary.com

- 22 çalışma, 2310 hasta
 - 6 çalışmada infekte yara
 - 1 çalışmada infekte ve noninfekte yara
 - 2 çalışmada noninfekte ülser
 - 13 çalışmada yaranın infeksiyon durumu ???
- Ab içeren & içermeyen yara örtüleri
- Ab içeren & içermeyen topikal yara bakımı
- Farklı ab kullanımı
- Topikal & sistemik ab kullanımının yan etki açısından farkı

Figure 1. Study flow diagram.



- **SONUÇLAR**

- Ab içeren yara örtüsü kullanımı yara iyileşmesinde olumlu etkisi var
- Ab içeren topikal yara bakım ürünlerinin etkinliğini değerlendirmek için çalışmalar yeterli değil
- Antibiyotiklerin birbirine üstünlüğü yok
- Topikal ab yan etkisi sistemik ab kullanıma göre minimal farklı
- **«low-certainly evidence»**
- *İyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var!*



TEŞEKKÜR EDERİM